

研究要旨

ライソゾーム病脳病態に有効性を示す新規治療法ケミカルシャペロン療法について、我々は、GM1-ガングリオシドーシスに対する開発研究を行っている。この療法の臨床応用のため、本年度は、ヒト GLB1 遺伝子変異と疾患マーカー開発に関する動向について、調査研究を行った。

A．研究目的

ケミカルシャペロン（または薬理学シャペロン）療法とは、酵素安定化活性を持つ低分子シャペロン化合物を用い、患者細胞内で酵素活性を還元し、効果を発揮する方法である。我々はこれまで、 β -ガラクトシダーゼをコードする *GLB1* 遺伝子変異により引き起こされる GM1-ガングリオシドーシスの脳病態に対し、有効性を発揮するシャペロン化合物の開発を行ってきた。本年度は、本治療法を臨床応用のために必要な、ヒト *GLB1* 遺伝子変異と疾患バイオマーカーについて、情報収集を行った。さらには、遺伝子治療など他の治療法の開発に関する動態を調査し、情報収集を行った。

B．研究方法

1) *GLB1* 遺伝子変異

GM1-ガングリオシドーシス患者で同定された *GLB1* 遺伝子変異型について、論文ベースで報告のある新規変異について、情報収集を行った。

2) GM1-ガングリオシドーシス疾患バイオマーカーの情報収集

GM1-ガングリオシドーシスに対する新規治療法開発のため、論文ベースで報告のある 4 つの疾患バイオマーカーについて、情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題はないと判断した。

C．研究結果

ケミカルシャペロン療法は、遺伝子変異型特異的な効果を示すので、まず、ヒト *GLB1* 遺伝子変異について調査し、新たに 31 の新規変異型が報告されていることが分かり、過去の報告を含め、191 種類の変異型が報告されていることが分かった。

GM1-ガングリオシドーシスの脳神経細胞内では基質 GM1-ガングリオシドの蓄積が引き金となり、様々な細胞病態を引き起こしている。Frontらは、ヒト患者皮膚由来線維芽細胞において、オリゴ糖の一つ Hex3HexNAc2が増加していることを見いだした（Front, Bioorg Med Chem, 2018）。また、このオリゴ糖はシャペロン化合物投与後、有意な減少を示した。Kilicらは、aspartate transaminase活性が GM1 と GM2 患者血清中で上昇していることを報告している（Kilic, Metab Brain Dis, 2019）。Lawrenceらは、O-linked glycanの一つ A2G2'が *Glb1* 遺伝子欠損マウス脳とヒト GM1 脳において蓄積していることを見いだしている（Lawrence, Mol Genet Metab Rep, 2019）。Gray-Edwardsらは、GM1 患者脳の 7T MRI による画像診断が疾患の進行の判断に有効で、モデル動物の AAV 遺伝子治療による効果

について報告している (Gray-Edwards, Mol Ther Methods Clin Dev, 2020)。

D. 考察

GM1-ガングリオシドーシスの遺伝子変異型と疾患バイオマーカーに関する情報収集を行った。シャペロン療法は遺伝子変異型に特異的な治療法であるので、新規の遺伝子変異型に関する情報は引き続き収集を行う。また、疾患バイオマーカーは、ニーマン・ピック病C型では、診断にも用いられており、今後、報告のある分子・方法についてさらなる検討を行うとともに、脳病態を反映する新規バイオマーカーの開発研究も必要かと思われた。また、最近、乳児型GM1患者の自然歴に関して、論文ベースの情報をまとめた論文が報告された (Lang, Mol Genet Metab, 2020)。シャペロン療法の第一の対象となる可能性の高い、遅発型 (若年型・成人型) GM1患者についても、同様の情報が必要と考えられた。

E. 結論

GM1-ガングリオシドーシスについて、ヒトGLB1遺伝子変異情報と、疾患バイオマーカーに関する最新動向の情報を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Risquez-Cuadro R, Matsumoto R, Caballero FO, Nanba E, Higaki K, Garcia-Fernandez JM, Mellet CO, Multipoint enzyme inhibition in a medicinal chemistry context: pharmacological chaperones for the treatment of α -Mannosidosis. **J Med Chem** 62, 5832-5843, 2019
2. Ikuno M, Yamakado H, Akiyama H, Parajuli LK, Taguchi K, Hara J, Uemura N, Hatanaka Y, Higaki K, Ohno K, Tanaka M, Koike M, Hirabayashi Y, Takahashi R, GBA haploinsufficiency accelerates alpha synuclein pathology with altered lipid metabolism in a prodromal model of Parkinson's disease **Hum Mol Genet** 28, 1894-1904, 2019
3. Gonzalez-Cuesta M, Goyard D, Nanba E,

Higaki K, Garcia-Fernandez JM, Renaudet O, Mellet CO, Multivalent glycolignads with lectin/enzyme dual specificity: self-deliverable glycosidase regulators. **ChemComm**, 55, 12845-12848, 2019

2. 学会発表

1. 檜垣克美. 「ライソゾーム病のシャペロン治療の進歩」第6回市民公開フォーラム, 東京, 2020.1

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし